

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-139182

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 405/12
A 61 K 31/40

//(C 07 D 405/12
207:00
303:00)

識別記号

2 0 7
A B J
A E D

庁内整理番号

8829-4C
7475-4C
7475-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)5月13日

7019-4C
7822-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全11頁)

⑮ 発明の名称 エポキシスクシナム酸誘導体およびその中間体

⑯ 特 願 平2-261657

⑰ 出 願 平2(1990)9月29日

⑱ 発 明 者	村 田	充 男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	角 谷	重 幸	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	横 尾	千 尋	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	畑 山	勝 男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑲ 出 願 人	大正製薬株式会社		東京都豊島区高田3丁目24番1号	
⑳ 代 理 人	弁理士 北川 富造			

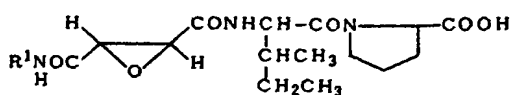
明 細 書

1. 発明の名称

エポキシスクシナム酸誘導体およびその
中間体

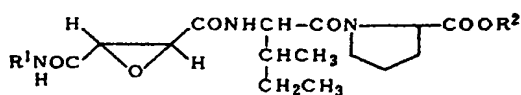
2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中、R¹は炭素原子数1～10のアルキル基、フェニル基またはベンジル基を示す。)で表わされるエポキシスクシナム酸誘導体およびその薬学的に許容できる塩。

(2) 式



(式中、R¹は炭素原子数1～10のアルキル基、

フェニル基またはベンジル基を示し、R²はカルボキシル基の保護基を示す。)で表わされるエポキシスクシナム酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は医薬として有用なエポキシスクシナム酸誘導体に関し、更に詳しくはカテプシンBを特異的に阻害するエポキシスクシナム酸誘導体およびその製造中間体に関する。

従来の技術

システインプロテアーゼに属するカルシウム依存性中性プロテアーゼ(CANP)、カテプシンB、カテプシンLなどは、難病である筋ジストロフィー症やジスタールミオパシーなどの筋崩壊疾患において筋構造蛋白の分解に関与していると言われている。

従来、数種のシステインプロテアーゼの活性を阻害する化合物として、N-(L-3-オトランス-

カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシルアグマチン〔アグリカルチュアル アンド バイオリジカル ケミストリー (Agric. Biol. Chem.), 第42巻, 第523~528頁(1978年)〕、エボキシコハク酸ジペプチド誘導体(特開昭55-115878号)など、いくつかのエボキシコハク酸誘導体が知られている。また、最近に至り、当該システインプロテアーゼの一種であるカテプシンBのみを特異的に阻害するエボキシコハク酸誘導体が見いだされている(特願平1-124751号、特願平1-124752号および特願平1-124753号)。

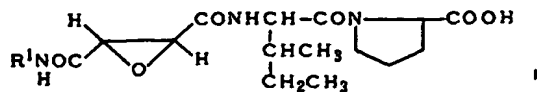
発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、システインプロテアーゼの一種、特にカテプシンBに対して従来知られている化合物に比べより特異的かつ強力な阻害活性を有する物質を提供することにある。

課題を解決するための手段

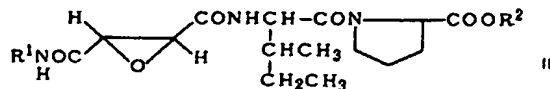
本発明者らはエボキシ基を有する化合物について鋭意検討した結果、カテプシンBに対して従来知られているエボキシコハク酸誘導体よりも特異

性が高くかつ強力な阻害作用を有するエボキシスクシナム酸誘導体を見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は、式I



(式中、R¹は炭素原子数1~10のアルキル基、フェニル基またはベンジル基を示す。)で表わされるエボキシスクシナム酸誘導体およびその薬学的に許容できる塩である。

更に他の本発明は、式Iの化合物の製造中間体である式II

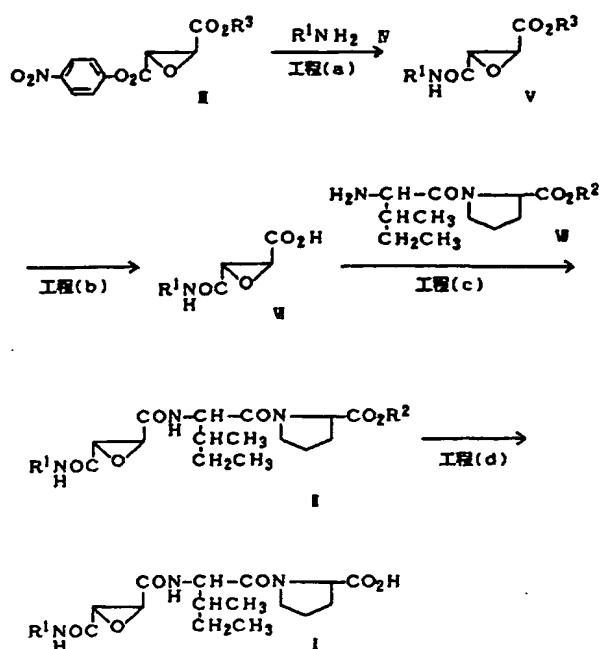


(式中、R¹は前記と同意義、R²はカルボキシル基の保護基を示す。)で表わされるエボキシスクシナム酸誘導体である。

本発明において、炭素原子数1~10のアルキル基とは直鎖状、分枝鎖状又は環状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、t-ブチル基、シクロヘキシル基などである。また、カルボキシル基の保護基とはペプチド合成化学の分野で通常用いられるカルボキシル基の保護基を意味し、たとえばベンジル基、パラメトキシベンジル基、パラニトロベンジル基、t-ブチル基、ベンツヒドリル基、トリメチルシリル基、メチル基、エチル基などである。

本発明において薬学的に許容される塩とは、たとえばナトリウム、カリウム、マグネシウム、アンモニウムなどを含む無機塩基との塩、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基や塩基性アミノ酸との塩、硫酸、塩酸、硝酸などの鉱酸との塩、または酢酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸や酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

本発明化合物は、たとえば次のような方法で製造することができる(式中、R¹およびR²は前記と同意義であり、R³はR²と同一または異なったカルボキシル基の保護基を示す。)



ブチド合成化学の分野における常法により製造したジペプチド誘導体 VII と式 VI で示される化合物 1.0~2.0モル当量を、クロロホルム、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などのカルボジイミド化合物を用いる方法、混合酸無水物法、酸ハライド法、酸アジド法、活性エステル法などペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件を用いて縮合し、式 II で示される本発明化合物を得る。

工程 d: 式 II で示される化合物のカルボキシル基の保護基を、工程 b と同様な方法、条件により除去し、式 I で示される本発明化合物を得る。

なお、式 IV で示されるアミン体および式 VII で示されるジペプチド誘導体は、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩を用いてもよく、この場合にはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルフォリン、ピリジン等の塩基の存在下に反応を行うことができ

工程 a: ケミカル ファーマシューティカル ブルチン (Chem. Pharm. Bull.), 第 35 巻, 第 1091~1104 頁 (1987 年) に記載の方法に準じて製造することができる。式 III で示されるエポキシコハク酸誘導体を、クロロホルム、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、式 IV で示されるアミン体 1.0~2.0モル当量と反応させ、式 V で示される化合物を得る。

工程 b: 式 V で示される化合物のカルボキシル基の保護基を、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒などの触媒を用いる接触還元法、カタリティックトランスファーハイドロゲネーション (CTH) 法、またはトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸などの酸もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリを用いる加水分解法など、ペプチド合成化学の分野で通常用いられる方法、条件により除去し、式 VI で示される化合物を得る。

工程 c: イソロイシンおよびプロリンより、ペ

る。

発明の効果

このようにして得られた式 I の化合物は、システインプロテアーゼに属するババインおよび CANP をほとんど阻害せず、カテプシン B を特異的かつ強力に阻害した。

式 I の化合物を筋崩壊疾患の治療に用いるためには、本発明化合物は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤などの投与製剤で、経口的または非経口的に投与される。上記の各製剤は慣用的な製剤技術にしたがって製造され、また通常の増量剤、結合剤、pH 調節剤、溶解剤などの添加剤を添加することができる。

式 I の化合物の治療患者に対する投与量は、患者の年齢、疾病の種類および状態などにより変動し得るが、通常、1日あたり 10~2000mg を 1~数回に分けて投与することができる。

以下に試験例を示す。

試験例

下記の方法により、ババイン、CANP および

カテブシンBに対する阻害活性を測定し、その結果を第1表に示した。

試験例1 [ババイン阻害活性]

A. J. Barrettら, ザ バイオケミカル ジャーナル (Biochem. J.), 第201巻, 第189頁(1982年)の方法により測定した。

2.5mM 2-メルカプトエタノール、1mM エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、0.1M リン酸ナトリウム-カリウム緩衝液 (pH6.8)、0.1%ブリッジ-35 (ナカライテスク製)、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応液0.95 mlにババイン溶液 (シグマ社製) 25 μlを加え、40℃で3分間ブレインキュベートした後、200 μM ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン 4-メチルクマリール-7-アミド [ペプチド研究所(株)製] 25 μl加えて反応を開始し、40℃で10分間インキュベートした後、100mMクロロ酢酸ナトリウムを含む100mM酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.3) 1 mlを加えて反応を停止させた。遊離した7-アミノ-4-メチルクマ

クロ酢酸をμCANPを加える前に添加して同様に測定したブランク値を差し引き、残存活性を求めた。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC₅₀値として示した。

試験例3 [カテブシンB阻害活性]

A. J. Barrettら, ザ バイオケミカル ジャーナル (Biochem. J.), 第201巻, 第189頁(1982年)の方法により測定した。

2.5mM 2-メルカプトエタノール、1mM エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、0.1M リン酸ナトリウム-カリウム緩衝液 (pH6.8)、0.1%ブリッジ-35 (ナカライテスク製)、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応液0.95 mlに200mMのカテブシンB溶液 (シグマ社製) 25 μlを加え、40℃で3分間ブレインキュベートした後、200 μM ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン 4-メチルクマリール-7-アミド [ペプチド研究所(株)製] 25 μl加えて反応を開始した。40℃で10分間インキュ

ベートの蛍光を島津蛍光光度計RF-5000を用いて励起波長380nm、蛍光波長440nmで測定した。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より、50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC₅₀値として示した。

試験例2 [CANP阻害活性]

S. Ishiuraら, ザ ジャーナル オブ バイオケミストリー (J. Biochem.), 第84巻, 第225頁(1978年)の方法により測定した。

25mM 2-メルカプトエタノール、5mM 塩化カルシウム、0.1Mグリセロリン酸-塩酸緩衝液 (pH7.5)、0.24%アルカリ変性カゼイン、1%ジメチルスルホキシドおよび種々濃度の被験薬を含む反応液0.45mlを30℃で5分間ブレインキュベートした後、5 μgのμCANP (カルバインI、ナカライテスク製) 50 μlを加えて反応を開始し、正確に30℃で20分間インキュベートした後、10%トリクロ酢酸0.5mlを加えて反応を停止させた。室温で60分間放置した後、3000×gで5分間遠心分離し、上清の280nmにおける吸光度を測定した。10%トリ

クロ酢酸をμCANPを加える前に添加して同様に測定したブランク値を差し引き、残存活性を求めた。被験薬を加えないで同様に測定した値を用いて算出した阻害率より50%阻害に必要な被験薬の濃度を算出しIC₅₀値として示した。

第1表 阻害活性値 [IC₅₀ (nM)]

被験薬 (化合物番号)	ババイン	CANP	カテブシンB
1d	57.400	>200.000	42
8d	26.000	>200.000	32
対照薬	16.000	>200.000	120

(注)

表中の被験薬は、下記実施例で得られる化合物を示す。

対照薬: N-(L-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-

2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン

(特願平1-124753号に記載の化合物)

実施例

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

(a) L-3-トランス-ε-ポキシコハク酸ベンジル-p-ニトロフェニルエステル 2.0g (5.8mM)を酢酸エチル 13ml に溶解し、氷冷撹拌下、n-プロピルアミン 413mg (7.0mM) の酢酸エチル 2ml 溶液を滴下した。氷冷下 1 時間、室温にて一夜撹拌した後、酢酸エチル 85ml を加え、1 規定アンモニア水、水、5%塩酸水、水、飽和食塩水、各 100 ml で順次洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 2)に付し、L-3-トランス-ε-プロピルカルバモイルオキシラン-2-カルボン酸ベンジルエステル 1.08g を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

0.83 (3H, t, J=7.3Hz),

1.43 (2H, tq, J=7.3, 7.3Hz),

3.06 (2H, dt, J=5.4, 7.3Hz),

3.46 (1H, d, J=1.8Hz), 3.53 (1H, d, J=1.8Hz),

8.94 (1H, t, J=5.4Hz),

12.50~14.35 (1H, broad)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$:

3218, 2964, 1768, 1651, 1582, 1455,

1382, 1348, 1274, 1242, 1220, 1151,

984, 894

(c) L-3-トランス-ε-プロピルカルバモイルオキシラン-2-カルボン酸 500mg (2.9mM)、L-イソロイシル-L-プロリンベンジルエステル塩酸塩 1.04g (2.9mM)、N-ヒドロキシスクシンイミド 365mg (3.2mM) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 609mg (3.2mM) を N,N-ジメチルホルムアミド 13 ml に溶解し、氷冷撹拌下、N-メチルモルホリン 293mg (2.9mM) の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液を滴下した。氷冷下 1 時間、室温にて一夜撹拌した後、酢酸エチルとベンゼン 4: 1 の混合

3.05 (2H, dt, J=5.4, 7.3Hz),

3.63 (1H, d, J=1.8Hz), 3.68 (1H, d, J=1.8Hz),

5.20 (2H, s), 7.39 (5H, s),

8.39 (1H, t, J=5.4Hz)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$:

3284, 1749, 1651, 1588, 1346, 1242,

1233, 1208, 898

(b) 10%パラジウム炭素 20mg をメタノール 20ml に懸濁し、L-3-トランス-ε-プロピルカルバモイルオキシラン-2-カルボン酸ベンジルエステル 851mg (3.2mM) を加えた。水素気流下、2 時間撹拌した後、パラジウム炭素を濾去し、メタノールで洗った。濾液および洗液を合わせ減圧留去し、L-3-トランス-ε-プロピルカルバモイルオキシラン-2-カルボン酸 550mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

0.84 (3H, t, J=7.3Hz),

1.43 (2H, tq, J=7.3, 7.3Hz),

溶液 150ml を加え、5%塩酸水、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水、各 150ml で順次洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル: n-ヘキサン = 4: 1)に付し、N-(L-3-トランス-ε-プロピルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリンベンジルエステル 830mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

0.72~0.80 (9H, m), 0.98~1.22 (1H, m),

1.36~1.58 (1H, m),

1.42 (2H, tq, J=7.3, 7.3Hz),

1.65~2.00 (4H, m), 2.10~2.28 (1H, m),

2.94~3.12 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=1.8Hz),

3.52~3.85 (2H, m), 3.65 (1H, d, J=1.8Hz),

4.35~4.49 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.35 (5H, s),

8.32 (1H, t, J=5.7Hz), 8.75 (1H, d, J=8.4Hz)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$:

特開平4-139182(6)

2969, 1742, 1885, 1645, 1520, 1447,

1276, 1238, 1174, 898

MS (FAB) : m/z : 474 (MH^+)

(d) 10%パラジウム炭素20gをメタノール20mlに懸濁し、N-(L-3-トランス-n-プロピルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリンベンジルエステル 890mg (1.5mM)を加えた。水素気流下、1時間攪拌した後、パラジウム炭素を濾去し、メタノールで洗った。濾液および洗液を合わせ減圧留去し、N-(L-3-トランス-n-プロピルカルバモイルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル-L-プロリン(化合物1d) 300mgを得た。

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

0.84 (8H, t, $J=7.3$ Hz), 0.92 (3H, d, $J=6.8$ Hz),

0.95~1.20 (1H, m), 1.38~1.58 (1H, m),

1.42 (2H, tq, $J=7.3, 7.3$ Hz),

1.67~2.01 (4H, m), 2.05~2.21 (1H, m),

2.95~3.14 (2H, m), 3.48 (1H, d, $J=1.8$ Hz),

2.50~3.83 (2H, m), 3.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz),

4.20~4.30 (1H, m),

4.42 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz),

8.32 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=8.5$ Hz),

12.00~12.20 (1H, broad)

IR $\nu_{KBr}^{cm^{-1}}$:

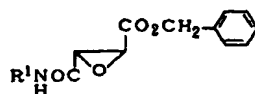
3285, 2969, 1733, 1630, 1546, 1452,

1324, 1228, 1193, 1049, 898

MS (FAB) : m/z : 384 (MH^+)

実施例1aに開示した操作および反応条件に準拠して、n-プロピルアミンの代わりにそれぞれエチルアミン、イソプロピルアミン、t-ブチルアミン、イソブチルアミン、n-ブチルアミン、イソアミルアミン、n-アミルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、ベンジルアミン、アニリンまたはサイクロヘキシルアミンを用いて、下記第2表に示す化合物を得た。

第2表



化合物番号	R ¹	NMR (DMSO- d_6) δ (ppm)	IR (cm^{-1})
2a	CH ₃ CH ₂ -	1.14 (3H, t, $J=7.3$ Hz) 2.21~3.30 (2H, m) 3.51 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 3.89 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 5.17 (1H, d, $J=12.1$ Hz) 5.26 (1H, d, $J=12.1$ Hz) 5.90~6.15 (1H, broad) 7.37 (5H, s)	(KBr) 3286 1749 1658 1572 1384 1340 1275 1233 1207 894
3a	(CH ₃) ₂ CH-	1.12 (3H, d, $J=6.8$ Hz) 1.17 (3H, d, $J=6.8$ Hz) 3.49 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 3.87 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 3.93~4.18 (1H, m) 5.17 (1H, d, $J=12.1$ Hz) 5.26 (1H, d, $J=12.1$ Hz) 5.75~5.95 (1H, broad) 7.37 (5H, s)	(KBr) 3286 1749 1658 1561 1352 1268 1232 1206 898

第2表 (続き)

4a	(CH ₃) ₃ C-	1.27 (9H, s) 3.63 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 3.84 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 5.16 (1H, d, $J=12.3$ Hz) 5.23 (1H, d, $J=12.3$ Hz) 7.28~7.53 (5H, m) 8.88 (1H, bs)	3306 (neat) 2971 1752 1658 1551 1457 1368 1279 1217 1192 1603 897
5a	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	0.84 (6H, d, $J=8.7$ Hz) 1.70 (1H, tq, $J=8.7, 6.7, 8.7$ Hz) 2.93 (2H, dd, $J=6.7, 5.8, 1.8$ Hz) 3.67 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 3.88 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 5.17 (1H, d, $J=12.4$ Hz) 5.24 (1H, d, $J=12.4$ Hz) 7.40 (5H, s) 8.42 (1H, t, $J=5.8$ Hz)	3274 (KBr) 1740 1685 1676 1455 1382 1339 1268 1233 1206 1164 988 893
6a	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	0.87 (3H, t, $J=7.1$ Hz) 1.14~1.49 (4H, m) 3.09 (2H, dt, $J=5.6, 6.6$ Hz) 3.63 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 3.68 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 5.18 (1H, d, $J=12.8$ Hz) 5.24 (1H, d, $J=12.8$ Hz) 7.40 (5H, s) 8.39 (1H, t, $J=5.6$ Hz)	3287 (KBr) 1751 1657 1558 1347 1276 1256 1230 1208 896

第2表 (続き)

7 a	$(CH_2)_9CH(CH_2)_2-$	0.88 (9H, t, J=6.8 Hz)	(KBr)
		1.31 (2H, dt, J=6.7, 1 Hz)	
		1.56 (1H, tqq, J=9.4, 6.6, 0.8 Hz)	
		3.11 (2H, dt, J=6.3, 7.1 Hz)	
		3.62 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.67 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		5.73 (2H, s)	
		7.40 (2H, s)	
		8.36 (1H, t, J=5.3 Hz)	
8 a	$CH_2(CH_2)_4-$	0.88 (9H, t, J=6.7 Hz)	(KBr)
		1.12~1.52 (6H, m)	
		2.61~3.15 (2H, m)	
		3.62 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.66 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		5.17 (1H, d, J=12.7 Hz)	
		6.24 (1H, d, J=12.7 Hz)	
		7.40 (5H, s)	
		8.39 (1H, t, J=5.6 Hz)	
9 a	$CH_2(CH_2)_5-$	0.88 (9H, t, J=6.5 Hz)	(KBr)
		1.14~1.50 (6H, m)	
		3.08 (2H, dt, J=5.5, 6.5 Hz)	
		3.62 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.67 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		5.78 (2H, s)	
		7.39 (5H, s)	
		8.39 (1H, t, J=5.5 Hz)	

第2表 (続き)

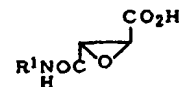
10 a	$CH_2(CH_2)_6-$	0.88 (9H, t, J=6.5 Hz)	(KBr)
		1.10~1.52 (10H, m)	
		3.08 (2H, dt, J=5.4, 6.5 Hz)	
		3.62 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.67 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		5.20 (2H, s)	
		7.39 (5H, s)	
		8.36 (1H, t, J=5.4 Hz)	
11 a	$PhCH_2-$	3.71 (1H, d, J=1.8 Hz)	(KBr)
		3.74 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		4.31 (2H, d, J=5.8 Hz)	
		5.17 (1H, d, J=12.4 Hz)	
		5.24 (1H, d, J=12.4 Hz)	
		7.17~7.50 (10H, m)	
		8.93 (1H, t, J=5.8 Hz)	
12 a	$Ph-$	3.83 (1H, d, J=1.8 Hz)	(KBr)
		3.87 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		5.23 (2H, s)	
		7.05~7.16 (1H, m)	
		7.27~7.47 (7H, m)	
		7.56~7.87 (2H, m)	
		10.48 (1H, bs)	

第2表 (続き)

13 a	$C_6H_{11}-$	1.05~1.80 (10H, m)	(KBr)
		3.45~3.55 (1H, m)	
		3.82 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.67 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		5.18 (1H, d, J=12.3 Hz)	
		6.24 (1H, d, J=12.3 Hz)	
		7.40 (5H, s)	
		8.34 (1H, d, J=7.9 Hz)	

実施例1 bに開示した操作および反応条件に準拠して、第2表の2 a ~ 13 aの化合物より、それぞれ対応する下記第3表に示す化合物を得た。

第3表



化合物番号	R ¹	NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm)	IR (cm ⁻¹)
2 b	CH_2CH_2-	1.03 (3H, t, J=7.2 Hz)	(KBr)
		3.12 (2H, dq, J=5.5, 7.2 Hz)	
		3.47 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.51 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		8.35 (1H, t, J=5.5 Hz)	
		11.25~12.70 (1H, broad)	
3 b	$(CH_2)_2CH-$	1.07 (6H, t, J=6.8 Hz)	(NaCl)
		3.46 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.50 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.75~3.98 (1H, m)	
		8.27 (1H, d, J=7.3 Hz)	
		12.80~13.96 (1H, broad)	
4 b	$(CH_2)_3C-$	1.27 (9H, s)	(KBr)
		3.43 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		3.54 (1H, d, J=1.8 Hz)	
		8.02 (1H, bs)	
		13.05~13.75 (1H, broad)	

第3表 (続き)

5 b	$(CH_2)_2CHCH_2-$	0.84 (6H, d, J=6.5 Hz)	3310 (KBr)
		1.71 (1H, tq, J=6.4, 6.6, 6.8 Hz)	1733
		2.93 (2H, dd, J=5.5, 6.4 Hz)	1645
		3.48 (1H, d, J=1.9 Hz)	1569
		3.57 (1H, d, J=1.9 Hz)	1474
		6.36 (1H, t, J=5.5 Hz)	1326
		13.20~13.75 (1H, broad)	1269
			1230
			993
			892
6 b	$CH_2(CH_2)_2-$	0.87 (3H, t, J=7.0 Hz)	3335 (KBr)
		1.17~1.50 (4H, m)	3277
		3.09 (2H, dt, J=5.5, 6.4 Hz)	2862
		3.45 (1H, d, J=1.9 Hz)	1742
		3.59 (1H, d, J=1.9 Hz)	1662
		6.33 (1H, t, J=5.5 Hz)	1574
		13.48 (1H, bs)	1454
			1385
			1313
			1242
			892
7 b	$(CH_2)_2CH(CH_2)_2-$	0.87 (3H, d, J=6.6 Hz)	3335 (KBr)
		1.31 (2H, dt, J=6.8, 7.5 Hz)	3273
		1.57 (1H, tq, J=6.8, 6.6, 6.8 Hz)	2860
		3.11 (2H, dt, J=5.5, 7.5 Hz)	1742
		3.45 (1H, d, J=1.9 Hz)	1661
		3.52 (1H, d, J=1.9 Hz)	1576
		6.31 (1H, t, J=5.5 Hz)	1454
		13.20~13.75 (1H, broad)	1386
			1311
			1242
			892

第3表 (続き)

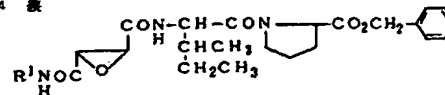
8 b	$CH_2(CH_2)_4-$	0.86 (3H, t, J=6.7 Hz)	3339 (KBr)
		1.12~1.55 (6H, m)	3287
		3.08 (2H, dt, J=5.5, 6.7 Hz)	2892
		3.45 (1H, d, J=1.9 Hz)	2863
		3.53 (1H, d, J=1.9 Hz)	1742
		6.34 (1H, t, J=5.5 Hz)	1719
		13.25~13.65 (1H, broad)	1661
			1622
			1572
			1456
			1387
			1281
			1242
			1193
			895
9 b	$CH_2(CH_2)_5-$	0.86 (3H, t, J=6.6 Hz)	3337 (KBr)
		1.13~1.60 (8H, m)	3264
		3.08 (2H, dt, J=5.5, 6.5 Hz)	2897
		3.45 (1H, d, J=1.9 Hz)	2830
		3.52 (1H, d, J=1.9 Hz)	1742
		6.33 (1H, t, J=5.5 Hz)	1724
		13.25~13.60 (1H, broad)	1661
			1631
			1579
			1455
			1387
			1242
			1191
			894
10 b	$CH_2(CH_2)_6-$	0.86 (3H, t, J=6.5 Hz)	3350 (KBr)
		1.12~1.56 (10H, m)	3231
		3.08 (2H, dt, J=5.5, 6.5 Hz)	1724
		3.45 (1H, d, J=1.9 Hz)	1683
		3.52 (1H, d, J=1.9 Hz)	1662
		6.32 (1H, t, J=5.5 Hz)	1576
		13.30~13.60 (1H, broad)	1465
			1399
			1282
			1235
			898

第3表 (続き)

11 b	$PhCH_2-$	3.52 (1H, d, J=1.8 Hz)	3284 (KBr)
		3.61 (1H, d, J=1.8 Hz)	1745
		4.32 (2H, d, J=5.9 Hz)	1685
		7.19~7.39 (5H, m)	1568
		8.89 (1H, t, J=5.9 Hz)	1455
		13.10~13.60 (1H, broad)	1388
			1263
			1239
			891
12 b	$Ph-$	3.62 (1H, d, J=1.8 Hz)	3353 (KBr)
		3.78 (1H, d, J=1.8 Hz)	3279
		7.92~7.19 (1H, m)	1752
		7.25~7.43 (2H, m)	1731
		7.55~7.68 (2H, m)	1675
		10.42 (1H, bs)	1605
		13.00~14.00 (1H, broad)	1551
			1446
			1216
			903
13 b	$C_6H_{11}-$	1.09~1.98 (10H, m)	3305 (KBr)
		3.41~3.68 (1H, m)	2997
		3.45 (1H, d, J=1.9 Hz)	1728
		3.53 (1H, d, J=1.9 Hz)	1696
		6.29 (1H, d, J=7.9 Hz)	1576
		13.15~13.75 (1H, broad)	1462
			1332
			1266
			1220
			1153
			993
			895

実施例 1 c に開示した操作および反応条件に準拠して、第3表の 2 b ~ 13 b の化合物より、それぞれ対応する下記第4表に示す化合物を得た。

第4表



実施例番号	R ¹	NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm)	IR (cm ⁻¹)	MS (FAB) (M/Z)
2 c	CH_2CH_2-	0.79 (3H, t, J=7.3 Hz)	(KBr)	450 (MH ⁺)
		0.86 (3H, d, J=6.9 Hz)	3292	
		0.95~1.22 (1H, m)	2970	
		1.02 (3H, t, J=7.2 Hz)	1746	
		1.38~1.60 (1H, m)	1630	
		1.68~1.32 (5H, m)	1546	
		3.11 (2H, dq, J=5.7, 7.2 Hz)	1459	
		3.45 (1H, d=1.8 Hz)	1279	
		3.53~3.45 (2H, m)	1171	
		3.65 (1H, d, J=1.8 Hz)	894	
		4.35~4.48 (2H, m)		
		5.12 (2H, s)		
		7.38 (5H, s)		
		8.35 (1H, t, J=5.7 Hz)		
		8.77 (1H, d, J=6.6 Hz)		
3 c	$(CH_2)_2CH-$	0.79 (3H, t, J=7.4 Hz)	(KBr)	474 (MH ⁺)
		0.89 (3H, d, J=6.8 Hz)	3282	
		0.95~1.25 (1H, m)	2971	
		1.07 (6H, d, J=6.9 Hz)	1747	
		1.33~1.63 (1H, m)	1630	
		1.65~1.28 (5H, m)	1541	
		3.45 (1H, d, J=1.8 Hz)	1488	
		3.52~3.98 (3H, m)	1277	
		3.65 (1H, d, J=1.8 Hz)	1172	
		4.33~4.48 (2H, m)	896	
		5.12 (2H, s)		
		7.36 (5H, s)		
		8.26 (1H, d, J=7.7 Hz)		
		8.73 (1H, d, J=6.4 Hz)		

第4表 (續前)

4 c	$(CH_2)_5C-$	0.79 (2H, t, J=7.4Hz)	(KBr)	488 (MH ⁻)
		0.85 (2H, d, J=6.7Hz)	3282	
		0.85~1.20 (1H, m)	2889	
		1.25 (2H, s)	1747	
		1.39~1.60 (1H, m)	1687	
		1.65~2.00 (4H, m)	1620	
		2.10~2.26 (1H, m)	1535	
		3.49 (1H, d, J=1.8Hz)	1455	
		3.59~3.68 (1H, m)	1395	
		3.83 (1H, d, J=1.8Hz)	1278	
		3.71~3.85 (1H, m)	1216	
		4.35~4.47 (2H, m)	1179	
		5.11 (2H, s)	894	
		7.38 (5H, s)		
		8.93 (1H, s)		
5 c	$(CH_2)_5CHCH_2-$	0.74~0.98 (12H, m)	(KBr)	488 (MH ⁻)
		0.97~1.20 (1H, m)	3283	
		1.37~1.57 (1H, m)	2889	
		1.59~2.00 (5H, m)	1747	
		2.09~2.30 (1H, m)	1621	
		2.77~3.06 (2H, m)	1541	
		3.51 (1H, d, J=1.8Hz)	1455	
		3.54~3.69 (1H, m)	1388	
		3.86 (1H, d, J=1.8Hz)	1352	
		3.71~3.85 (1H, m)	1276	
		4.34~4.47 (2H, m)	1171	
		5.12 (2H, s)	908	
		7.38 (5H, s)		
		8.32 (1H, t, J=6.8Hz)		
		8.76 (1H, d, J=8.4Hz)		

第4表 (續前)

6 c	$CH_2(CH_2)_5-$	0.79 (2H, t, J=7.3Hz)	(CHCl ₃)	488 (MH ⁻)
		0.85 (2H, d, J=6.8Hz)	3416	
		0.85 (2H, t, J=6.8Hz)	3013	
		0.85~1.60 (8H, m)	2886	
		1.65~2.02 (4H, m)	1742	
		2.10~2.30 (1H, m)	1684	
		2.85~3.18 (2H, m)	1642	
		3.47 (1H, d, J=1.8Hz)	1520	
		3.52~3.69 (1H, m)	1448	
		3.65 (1H, d, J=1.8Hz)	1384	
		3.70~3.85 (1H, m)	1353	
		4.38~4.50 (2H, m)	1276	
		5.12 (2H, s)	1237	
		7.38 (5H, s)	1174	
		8.31 (1H, t, J=6.8Hz)	1107	
		8.76 (1H, d, J=8.5Hz)	897	
7 c	$(CH_2)_5CH(CH_2)_2-$	0.72~0.92 (12H, m)	(CHCl ₃)	502 (MH ⁻)
		0.94~1.20 (1H, m)	3415	
		1.23~1.27 (2H, m)	3013	
		1.38~1.68 (2H, m)	2884	
		1.68~2.02 (4H, m)	1742	
		2.10~2.30 (1H, m)	1684	
		3.00~3.20 (2H, m)	1645	
		3.46 (1H, d, J=1.8Hz)	1520	
		3.59~3.69 (1H, m)	1447	
		3.64 (1H, d, J=1.8Hz)	1237	
		3.70~3.85 (1H, m)	1179	
		4.35~4.48 (2H, m)	1107	
		5.12 (2H, s)	896	
		7.38 (5H, s)		
		8.29 (1H, t, J=5.7Hz)		
		8.76 (1H, d, J=8.4Hz)		

第4表 (續前)

8 c	$CH_2(CH_2)_4-$	0.80 (2H, t, J=7.3Hz)	(CHCl ₃)	502 (MH ⁻)
		0.85 (2H, d, J=6.8Hz)	3416	
		0.85 (2H, t, J=6.8Hz)	3012	
		0.85~1.60 (8H, m)	2885	
		1.67~2.02 (4H, m)	1743	
		2.10~2.28 (1H, m)	1685	
		2.87~3.17 (2H, m)	1645	
		3.47 (1H, d, J=1.8Hz)	1520	
		3.54~3.69 (1H, m)	1448	
		3.65 (1H, d, J=1.8Hz)	1384	
		3.70~3.85 (1H, m)	1353	
		4.34~4.50 (2H, m)	1237	
		5.12 (2H, s)	1174	
		7.38 (5H, s)	1107	
		8.32 (1H, t, J=5.7Hz)	898	
		8.76 (1H, d, J=8.5Hz)		
9 c	$CH_2(CH_2)_4-$	0.80 (2H, t, J=7.3Hz)	(CHCl ₃)	510 (MH ⁻)
		0.85 (2H, d, J=6.8Hz)	3416	
		0.85 (2H, t, J=6.8Hz)	2985	
		0.85~1.60 (10H, m)	2923	
		1.65~2.02 (4H, m)	1742	
		2.10~2.30 (1H, m)	1685	
		3.00~3.16 (2H, m)	1645	
		3.47 (1H, d, J=1.8Hz)	1520	
		3.52~3.69 (1H, m)	1446	
		3.64 (1H, d, J=1.8Hz)	1336	
		3.70~3.85 (1H, m)	1179	
		4.34~4.50 (2H, m)	1107	
		5.12 (2H, s)	898	
		7.38 (5H, s)		
		8.22 (1H, t, J=5.9Hz)		
		8.75 (1H, d, J=8.2Hz)		

第4表 (續前)

10 c	$CH_2(CH_2)_3-$	0.80 (2H, t, J=7.3Hz)	(CHCl ₃)	530 (MH ⁻)
		0.85 (2H, d, J=6.8Hz)	3417	
		0.85 (2H, t, J=6.8Hz)	3013	
		0.85~1.60 (12H, m)	2884	
		1.65~2.02 (4H, m)	2932	
		2.10~2.28 (1H, m)	1742	
		2.88~3.18 (2H, m)	1685	
		3.47 (1H, d, J=1.8Hz)	1645	
		3.52~3.69 (1H, m)	1520	
		3.64 (1H, d, J=1.8Hz)	1446	
		3.70~3.85 (1H, m)	1237	
		4.34~4.51 (2H, m)	1107	
		5.12 (2H, s)	897	
		7.38 (5H, s)		
		8.22 (1H, t, J=5.8Hz)		
		8.75 (1H, d, J=8.4Hz)		
11 c	$PhCH_2-$	0.80 (2H, t, J=7.4Hz)	(KBr)	522 (MH ⁻)
		0.85 (2H, d, J=6.8Hz)	3286	
		0.85~1.25 (1H, m)	2886	
		1.38~1.60 (1H, m)	1746	
		1.65~2.02 (4H, m)	1679	
		2.10~2.30 (1H, m)	1628	
		3.65 (1H, d, J=1.8Hz)	1526	
		3.56~3.69 (1H, m)	1455	
		3.71 (1H, d, J=1.8Hz)	1384	
		3.72~3.85 (1H, m)	1352	
		4.28~4.50 (4H, m)	1276	
		5.12 (2H, s)	1170	
		7.20~7.50 (10H, m)	1086	
		8.80 (1H, d, J=8.4Hz)	1029	
		8.88 (1H, t, J=5.8Hz)	899	

第4表 (続き)

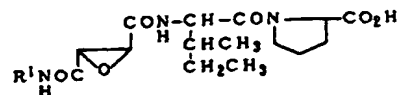
12c	Ph-	0.81 (3H, t, J=7.5Hz)	(KBr)	598 (NH ⁺)
		0.87 (3H, d, J=6.5Hz)	3279	
		0.97~1.25 (1H, m)	2955	
		1.38~1.53 (1H, m)	1746	
		1.67~1.98 (4H, m)	1699	
		2.09~2.30 (1H, m)	1626	
		2.84~3.88 (2H, m)	1837	
		3.72 (1H, d, J=1.7Hz)	1448	
		3.78 (1H, d, J=1.7Hz)	1188	
		4.33~4.55 (2H, m)	895	
		5.12 (2H, s)		
		7.09~7.16 (1H, m)		
13c	C ₆ H ₁₁ -	0.80 (3H, t, J=7.5Hz)	(KBr)	514 (NH ⁺)
		0.87 (3H, d, J=6.5Hz)	3289	
		0.96~1.17 (1H, m)	2939	
		2.09~2.30 (1H, m)	2856	
		3.48 (1H, d, J=1.7Hz)	1747	
		3.51~3.64 (2H, m)	1631	
		3.65 (1H, d, J=1.7Hz)	1536	
		3.76~3.88 (1H, m)	1452	
		4.35~4.49 (2H, m)	898	
		5.12 (2H, s)		
		7.36 (5H, s)		
		8.30 (1H, d, J=7.5Hz)		
		8.76 (1H, d, J=8.5Hz)		

実施例1dに開示した操作および反応条件に準

拠して、第4表の2c~13c~~を得る化合物~~¹⁵5:

より、それぞれ対応する下記第5表に示す化合物を得た。

第5表



実施例 番号	R'	NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm)	IR (cm ⁻¹)	MS (FAB) M/Z
2d	CH ₃ CH ₂ -	0.83 (3H, t, J=7.2Hz) 0.92 (3H, d, J=6.8Hz) 0.95~1.25 (1H, m) 1.02 (3H, t, J=7.1Hz) 1.38~1.62 (1H, m) 1.65~2.30 (5H, m) 3.14 (2H, dq, J=5.6, 7.1Hz) 3.48 (1H, d, J=1.8Hz) 3.50~3.85 (2H, m) 3.65 (1H, d, J=1.8Hz) 4.30~4.31 (1H, m) 4.42 (1H, dd, J=5.6, 5.5Hz) 4.35 (1H, t, J=5.8Hz) 6.72 (1H, d, J=8.8Hz) 12.20~12.80 (1H, broad)	(KBr) 3286 2971 1739 1631 1541 1451 1190 894	378 (NH ⁺)

第5表 (続き)

3d	(CH ₃) ₂ CH-	0.83 (3H, t, J=7.3Hz) 0.92 (3H, d, J=6.8Hz) 1.00~1.30 (1H, m) 1.07 (6H, d, J=6.8Hz) 1.25~1.63 (1H, m) 1.68~2.25 (5H, m) 3.45 (1H, d, J=1.8Hz) 3.50~3.96 (3H, m) 3.65 (1H, d, J=1.8Hz) 4.28~4.39 (1H, m) 4.41 (1H, dd, J=5.6, 5.8, 5Hz) 8.27 (1H, d, J=7.6Hz) 8.71 (1H, d, J=8.8Hz) 12.30~12.75 (1H, broad)	(KBr) 3263 2973 1738 1639 1545 1453 1370 1242 1181 897	384 (NH ⁺)
4d	(CH ₃) ₂ C-	0.83 (3H, t, J=7.3Hz) 0.92 (3H, d, J=6.7Hz) 0.95~1.25 (1H, m) 1.27 (3H, s) 1.40~1.62 (1H, m) 1.68~2.03 (4H, m) 2.05~2.22 (1H, m) 3.49 (1H, d, J=1.8Hz) 3.59~3.86 (1H, m) 3.69 (1H, d, J=1.8Hz) 3.69~3.83 (1H, m) 4.18~4.29 (1H, m) 4.41 (1H, dd, J=5.6, 4.8, 4Hz) 8.03 (1H, s) 8.68 (1H, d, J=8.4Hz) 12.35~12.65 (1H, broad)	(KBr) 3364 2970 1739 1631 1636 1456 1365 1367 1323 1222 1198 895	398 (NH ⁺)

第5表 (続き)

5d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	0.83 (3H, t, J=6.9Hz) 0.84 (6H, d, J=6.8Hz) 0.92 (3H, d, J=6.8Hz) 0.98~1.24 (1H, m) 1.38~1.60 (1H, m) 1.68~2.02 (5H, m) 2.03~2.25 (1H, m) 2.79~3.05 (2H, m) 3.61 (1H, d, J=1.8Hz) 3.52~3.68 (1H, m) 3.68 (1H, d, J=1.8Hz) 3.68~3.83 (1H, m) 4.30~4.39 (1H, m) 4.43 (1H, dd, J=5.6, 5.8, 6Hz) 8.33 (1H, t, J=6.8Hz) 8.76 (1H, d, J=8.5Hz) 12.25~12.75 (1H, broad)	(KBr) 3286 2985 1738 1639 1543 1452 1190 900	398 (NH ⁺)
6d	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	0.80~1.02 (9H, m) 1.63~1.66 (6H, m) 1.78~2.07 (4H, m) 2.08~2.32 (1H, m) 3.00~3.29 (2H, m) 3.52 (1H, d, J=1.8Hz) 3.56~3.88 (2H, m) 3.78 (1H, d, J=1.8Hz) 4.24~4.35 (1H, m) 4.47 (1H, dd, J=5.6, 5.8, 5Hz) 8.36 (1H, t, J=5.7Hz) 8.79 (1H, d, J=8.5Hz) 12.35~12.80 (1H, broad)	(KBr) 3284 2864 1739 1676 1542 1452 1321 1276 1190 895	398 (NH ⁺)

第5表 (続き)

7 d	$(CH_2)_8CH(CH_2)_8-$	0.83 (2H, t, J=7.4Hz)	(KBr)	412 (MH ⁺)
		0.86 (2H, d, J=6.8Hz)	3267	
		0.92 (2H, d, J=6.8Hz)	2882	
		0.96~1.20 (1H, m)	1739	
		1.23~1.38 (2H, m)	1637	
		1.40~1.67 (2H, m)	1641	
		1.68~2.02 (4H, m)	1453	
		2.05~2.24 (1H, m)	1286	
		2.30~2.21 (2H, m)	1227	
		2.46 (1H, d, J=1.8Hz)	1169	
		2.52~3.08 (1H, m)	895	
		3.04 (1H, d, J=1.8Hz)		
		3.68~3.63 (1H, m)		
		4.20~4.30 (1H, m)		
		4.42 (1H, dd, J=8.4, 8.8Hz)		
8 d	$CH_2(CH_2)_4-$	0.83 (2H, t, J=6.9Hz)	(KBr)	412 (MH ⁺)
		0.86 (2H, t, J=6.7Hz)	3266	
		0.92 (2H, d, J=6.8Hz)	2882	
		0.96~1.63 (8H, m)	2934	
		1.65~2.03 (4H, m)	1740	
		2.05~2.25 (1H, m)	1628	
		2.33~3.15 (2H, m)	1641	
		3.47 (1H, d, J=1.8Hz)	1454	
		3.55~3.64 (2H, m)	1227	
		3.65 (1H, d, J=1.8Hz)	1190	
		4.20~4.25 (1H, m)	897	
		4.42 (1H, dd, J=8.6, 8.8Hz)		
		8.32 (1H, t, J=6.8Hz)		
		8.72 (1H, d, J=6.8Hz)		
		12.30~12.80 (1H, broad)		

第5表 (続き)

9 d	$CH_2(CH_2)_6-$	0.83 (2H, t, J=6.8Hz)	(KBr)	426 (MH ⁺)
		0.86 (2H, t, J=6.8Hz)	3264	
		0.92 (2H, d, J=6.8Hz)	2882	
		0.96~1.63 (10H, m)	2923	
		1.67~2.02 (4H, m)	1739	
		2.06~2.25 (1H, m)	1628	
		2.30~3.14 (2H, m)	1643	
		3.47 (1H, d, J=1.8Hz)	1454	
		3.52~3.68 (1H, m)	1222	
		3.64 (1H, d, J=1.8Hz)	1191	
		3.69~3.84 (1H, m)	899	
		4.18~4.36 (1H, m)		
		4.42 (1H, dd, J=8.4, 8.8Hz)		
		8.32 (1H, t, J=6.8Hz)		
		8.72 (1H, d, J=6.8Hz)		
		12.30~12.75 (1H, broad)		
10 d	$CH_2(CH_2)_8-$	0.83 (2H, t, J=6.7Hz)	(KBr)	440 (MH ⁺)
		0.86 (2H, t, J=6.8Hz)	3265	
		0.92 (2H, d, J=6.8Hz)	2882	
		0.97~1.63 (12H, m)	2921	
		1.67~2.00 (4H, m)	1743	
		2.08~2.26 (1H, m)	1626	
		2.37~3.15 (2H, m)	1642	
		3.47 (1H, d, J=1.8Hz)	1455	
		3.52~3.66 (1H, m)	1222	
		3.64 (1H, d, J=1.8Hz)	1169	
		3.68~3.83 (1H, m)	899	
		4.20~4.31 (1H, m)		
		4.42 (1H, dd, J=8.6, 8.8Hz)		
		8.32 (1H, t, J=6.8Hz)		
		8.72 (1H, d, J=6.8Hz)		
		12.35~12.70 (1H, broad)		

第5表 (続き)

11 d	$PhCH_2-$	0.83 (2H, t, J=7.3Hz)	(KBr)	432 (MH ⁺)
		0.82 (2H, d, J=6.8Hz)	3266	
		0.95~1.28 (1H, m)	2888	
		1.38~1.63 (1H, m)	1739	
		1.65~2.03 (4H, m)	1627	
		2.07~2.24 (1H, m)	1637	
		3.50~3.66 (1H, m)	1455	
		3.55 (1H, d, J=1.9Hz)	1223	
		3.68~3.85 (1H, m)	1227	
		3.71 (1H, d, J=1.9Hz)	1169	
		4.15~4.50 (4H, m)	898	
		7.20~7.40 (5H, m)		
		8.75 (1H, d, J=6.4Hz)		
		8.87 (1H, t, J=6.9Hz)		
		12.30~12.80 (1H, broad)		
12 d	$Ph-$	0.85 (2H, t, J=7.3Hz)	(KBr)	416 (MH ⁺)
		0.84 (2H, d, J=6.8Hz)	3236	
		0.97~1.30 (1H, m)	3274	
		1.41~1.64 (1H, m)	2969	
		1.64~2.02 (4H, m)	1697	
		2.04~2.24 (1H, m)	1674	
		3.50~3.90 (2H, m)	1619	
		3.73 (1H, d, J=1.7Hz)	1548	
		3.78 (1H, d, J=1.7Hz)	1447	
		4.17~4.32 (1H, m)	1190	
		4.35~4.54 (1H, m)	897	
		7.02~7.15 (1H, m)		
		7.24~7.40 (2H, m)		
		7.64~7.70 (2H, m)		
		8.62 (1H, d, J=6.4Hz)		
		10.42 (1H, m)		
		12.25~12.75 (1H, broad)		

第5表 (続き)

13 d	$C_6H_{11}-$	0.82 (2H, t, J=7.2Hz)	(KBr)	424 (MH ⁺)
		0.84 (2H, d, J=6.8Hz)	3291	
		1.06~2.02 (10H, m)	2934	
		2.08~2.24 (1H, m)	2857	
		2.48 (1H, d, J=1.7Hz)	1743	
		3.50~3.63 (2H, m)	1637	
		3.65 (1H, d, J=1.7Hz)	1637	
		3.67~3.88 (1H, m)	1451	
		4.20~4.30 (1H, m)	894	
		4.30~4.48 (1H, m)		
		8.31 (1H, d, J=7.9Hz)		
		8.75 (1H, d, J=6.4Hz)		
		12.30~12.75 (1H, broad)		

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁護士 北川 富彦